Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. P. Pulewka

Versuche zur Bestimmung der narkotischen (nicht erweckbaren) und der hypnotischen (erweckbaren) Wirkung von Chloralhydrat und Urethan an der weißen Maus

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Michael Euchenhofer

aus Stuttgart

1963

7468

Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. P. Pulewka

Versuche zur Bestimmung der narkotischen (nicht erweckbaren) und der hypnotischen (erweckbaren) Wirkung von Chloralhydrat und Urethan an der weißen Maus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Michael Buchenhofer
aus Stuttgart
1963

Dekan: Professor Dr. Eugen Fröhlich

Berichterstatter: Professor Dr. Paul Pulewka

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung 1

A. Problemstellung 1

B. Prinzip der Methode 1

C. Methodik 3

II. Versuche 1. Teil 5

A. Wiederholungsversuche mit Veratrin 5

B. Einfluß verschiedener Störungen auf das durch Veratrin ausgelöste R.Z. bei nicht narkotisierten Tieren 10

C. Versuche mit Chloralhydrat 13

1. Versuchsreihe 13

2. " 15

3. " 17

D. Versuche mit Urethan 23

1. Versuchsreihe 23

2. Versuchsreihe 25

III. Versuche 2. Teil 30

A. Zur Frage der Schwelle 30

IV. Zusammenfassung 35

V. Literaturverzeichnis 36

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0029

I. Einleitung

A. Problemstellung

Hypnotika sind Narkotika. In kleinen Dosen angewendet, fördern sie den Eintritt und die Erhaltung des Schlafes durch narkotische Dämpfung der Erregbarkeit des ZNS; in genügend großen Dosen erzeugen sie eine volle Narkose. Theoretisch könnte man erwarten, daß die hypnotische Wirksamkeit der verschiedenen Schlafmittel ihrer narkotischen Wirksamkeit parallel geht. Nach der klinischen Erfahrung ist das nicht immer der Fall.

Als Thema der vorliegenden Dissertation wurde mir die Aufgabe gestellt, zu untersuchen, ob sich hypnotische, d.h. schlaffördernde, und narkotische Wirkung voneinander trennen lassen.

B. Das Prinzip der Methode

Als Test diente ein Atemreflex an der Maus, und zwar das Respirationszeichen von Pulewka und Grevener (1).

Bei diesem handelt es sich um eine charakteristische, reflektorische Störung der Atemmotorik, welche durch parenterale Anwendung reflexogener Reizgifte wie Veratrin, Aconitin, Delphiniumalkaloide, das N-freie Andromedotoxin, aber auch durch Einatmen von Reizgasen hervorgebracht werden kann.

Das von Pulewka und Grevener untersuchte Respirationsphänomen besteht aus einer periodisch auftretenden, charakteri-

stischen Rumpfbewegung, die erst als Aconitinzeichen (A.Z.), später als Respirationszeichen (R.Z.) bezeichnet wurde (2,3).

Dieses R.Z. wird bei Mäusen durch noch nicht toxische Dosen Veratrin (1 µg/ 1 g) hervorgerufen. Das RZ besteht aus einer 1 - 2 Sekunden dauernden, krampfartigen, ziemlich langsam, nicht ruckartig ausgeführten Bewegung des Rumpfes und des Kopfes. Die Atembewegungen, kurz vorher schon unregelmäßig, werden durch die Bewegung unterbrochen. Die Augen werden meistens geschlossen, die Ohren angelegt, der Kopf nach vorn geneigt. Das Tier erweckt den Eindruck, als wolle es erbrechen. Dieses Phänomen wurde als ein durch Reizung der Rezeptoren der Lunge reflektorisch hervorgerufener Sekundenverschluß der Bronchien gedeutet, der von einer krampfartigen Atembemühung begleitet wird (4). Schwache Narkose vermindert die Zahl der R.Z. nach Veratrin, tiefe Narkose hebt dieses Phänomen auf.

In zuvor im Institut für Toxikologie ausgeführten Versuchen hatte sich gezeigt, daß Tiere, die unter der Wirkung mäßiger Narkotikumdosen einschliefen, weniger R.Z. zeigten, als Tiere, die wach blieben oder am Einschlafen gehindert wurden. Aus der Verminderung der R.Z. unter dem Einfluß einer hypnotischen Dosis eines Narkotikums läßt sich die Summe des narkotischen (nicht erweckbaren) Anteils und des hypnotischen (erweckbaren) Anteils ablesen. Bezeichnet man die Zahl der nach einer Veratrindosis auftretenden R.Z. mit a und die Zahl der nach der gleichen Veratrindosis unter dem Einfluß einer hypnotischen Dosis gezählten R.Z. mit c, so ergibt a-c ein Maß für die Gesamtwirkung des Hypnotikums. Wiederholt man den Versuch mit Veratrin und Hypnotikum, hindert jedoch die Tiere durch Störung am Einschlafen, so liegt die Zahl der R.Z. (gleich b) zwischen a und c, und a-b bietet ein Maß für den Anteil der narkotischen Wirkung, die sich durch Störung des Schlafes nicht aufheben läßt. Aus b und c ergibt sich schließlich das Maß des störbaren Anteils der narkotischen Wirkung, d.h. der hypnotische Effekt.

C. Methodik

Als Versuchstiere dienten männliche weiße Mäuse. Ihr Gewicht lag zwischen 26 und 34 Gramm, in Vorversuchen teilweise über 34 Gramm. Wie im ersten Teil der Arbeit gezeigt werden wird, nahm am selben Tier die Zahl der R.Z. bei Wiederholung des Versuches etwas ab. Deshalb wurden vergleichende Versuche nur an Mäusen mit derselben Zahl von Vorversuchen vorgenommen. Die Pause, nach der die Tiere wieder zu Versuchen herangezogen wurden, betrug, ausgenommen die Wiederholungsversuche, 12 Tage. Für die wichtigsten Versuche wurden experimentell noch nicht gebrauchte Tiere benutzt. Die Tiere wurden durch Schnitte am Ohr gekennzeichnet, soweit eine Kenntlichmachung notwendig war.

Die Applikation der Pharmaka erfolgte stets durch subkutane Injektion.

Zur Auslösund des R.Z. wurde Veratrinum purissimum (Merck) verwendet. Zur Lösung des Veratrins wurde auf 10 mg 0,28 cm^3 $\frac{n}{10}$ HCl zugesetzt und mit physiologischer NaCl-Lösung auf 50 ml aufgefüllt. Von den gut wasserlöslichen Narkotika Urethan und Chloralhydrat wurden, bei Urethan 5 Gramm, bei Chloralhydrat je nach der angewandten Dosis 0.5, 1.5, 2.25, 3.0 und 4.5 g in 25 ml physiologischer NaCl-Lösung aufgelöst. Diese Lösungen wurden an jedem Versuchstag zubereitet. Die Bestimmung der Wirkung wurde nach zwei Prinzipien vorgenommen.

1. quantitativ: Die am einzelnen Tier beobachteten R.Z. wurden ausgezählt.
2. qualitativ: Die Grenzdosis, bei welcher das R.Z. eintrat, wurde ermittelt.

Das 2. Verfahren kann man auch für quantitative Zwecke anwenden. Man stellt die größte Dosis fest, bei der noch keines der Tiere, und die kleinste Dosis, bei welcher alle Tiere mit dem Wirkungskriterium positiv reagieren. Außerdem werden 2 dazwischenliegende Dosen geprüft, nach deren Anwendung ein Teil der Tiere positiv reagiert. Durch Interpolieren

kann aus der Dosenwirkungskurve die ED_{50} ermittelt werden, d.h. die Dosis, bei der 50 % der Versuchstiere positiv reagieren. Diese Methode wird von Pulewka und Pfleghar als Schwellenverfahren bezeichnet (5).

Der Maus wurde eine auf das Gewicht bezogene Dosis des betreffenden Mittels subkutan eingespritzt. Der Zeitpunkt des ersten R.Z. ergibt die seit der Injektion verstrichene Zeit (Latenzzeit). Bei der quantitativen Methode wurde anfänglich nur die Gesamtzahl der R.Z., später außerdem die Zahl der R.Z. pro Minute gezählt. Die Wirkung wurde als beendet angesehen, wenn das Tier während drei aufeinander folgenden Minuten kein R.Z. zeigte. Bei den narkotisierten Tieren wurde diese Zeit auf 5 Minuten erhöht, da hier manchmal nach mehr als dreiminütiger Pause weitere R.Z. auftraten. Bei der Schwellenwertmethode wurden 5 Tiere rasch hintereinander gespritzt. Ein einmaliges R.Z. genügte, um die Reaktion des Tieres als positiv zu bewerten. Auch hier wurde die Latenzzeit festgestellt. Die Beobachtungszeit dieser 5 Tiere wurde mit 30 Minuten von der Veratrininjektion ab begrenzt.

Das Intervall zwischen der Gabe des Narkotikums und der Gabe von Veratrin betrug 5,10 oder 15 Minuten.

Die Tiefe der Narkose wurde nach folgenden Kriterien beurteilt: Ertragen von Seitenlage, Rückenlage oder Reaktion der Tiere bei Druck auf die Schwanzwurzel.

Die Störung der Tiere geschah in einem Teil der Versuche durch einen Tongeber mit Lautsprecher.*) Auf das in einem etwa 1000 cm^3 großen Drahtkäfig befindliche Tier wurde ein Ton von 900 Hertz und einem Schalldruck von ca. 18 dyn/cm^2 jede 10. Sekunde etwa 1 Sekunde lang zur Einwirkung gebracht. Die Entfernung des Lautsprechers vom Tier betrug zwischen 2 und 12 cm, da sich das Tier in dem Käfig frei bewegen konnte, und der Abstand vom Käfig zum Lautsprecher 2 cm betrug. In den übrigen Versuchsreihen wurden die Tiere jede 10. Sekunde mit einem Glasstab berührt, beziehungsweise je einmal hin und her geschoben (mechanische Störung).

*) Die Apparatur wurde freundlicherweise von Herrn Prof.Dr. Tischner, Direktor des Instituts für Schwingungsforschung in Tübingen, zur Verfügung gestellt. Dafür sei auch an dieser Stelle herzlich gedankt.

Eine gewisse Schwierigkeit bereitete es, die Stärke der R.Z. richtig einzuschätzen und zweifelhafte, ähnliche Bewegungen, die besonders in Chloralhydratnarkose auftraten, richtig zu beurteilen. Die R.Z. wurden in Narkose zum Teil so schwach ausgeführt, daß diese R.Z. als (+) bezeichnet und in der Auswertung mit 1/2 Punkt bewertet wurden. Zur Registrierung der R.Z.-Zahl wurde ein EKG-Gerät der Cardioscript der Fa. Schwarzer verwendet.

II. Versuche 1. Teil

A. Wiederholungsversuche mit Veratrin

Am 27.4., 4.5., 8.5., 11.5. und 15.5.1961, d.h. am 1., 8., 12., 15. und 19. Versuchstag wurden 5 Tieren je 20 µg Veratrin/ 20 g subkutan verabreicht. Die Tiere wurden gekennzeichnet, um eine Veränderung der Reaktion am einzelnen Tier feststellen zu können. Durch gleichmäßige, eher etwas knapp gehaltene Fütterung wurde das Gewicht der Tiere etwa gleich gehalten. Die Tabelle 1 a-e zeigt die Ergebnisse der 5 Tiere an den 5 verschiedenen Tagen.

Tabelle 1

a) Maus Nr.1, 20 µg Veratrin auf 20 g s.c.

Vers. Tag	Datum	Gewicht	Latenz-zeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1.	27.4.	25 g	10'	162,5	36'	4,513
8.	4.5.	25 g	9'	150,0	38'	3,947
12.	8.5.	25 g	7'	141	40'	3,525
15.	11.5.	25 g	9'	88	31'	2,838
19.	15.5.	25 g	10'	99,5	33'	3,015

b) Maus Nr.2, 20 µg Veratrin / 20 g s.c.

Vers. Tag	Datum	Gewicht	Latenz-zeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1.	27.4.	26 g	8'	195,5	43'	4,546
8.	4.5.	26 g	9'	157,5	34'	4,632
12.	8.5.	26 g	16'	189,5	40'	4,737
15.	11.5.	26 g	8'	109,5	34'	3,221
19.	15.5.	26 g	10'	66,5	32'	2,078

c) Maus Nr.3, 20 µg Veratrin / 20 g s.c.

Vers. Tag	Datum	Gewicht	Latenz-zeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1.	27.4.	25 g	7'	165	38'	4,342
8.	4.5.	25 g	6'	142,5	30'	4,750
12.	8.5.	24,5 g	11'	143,5	36'	3,986
15.	11.5.	25 g	8'	129	37'	3,486
19.	15.5.	25 g	9'	146,5	42'	3,488

d) Maus Nr.4,20 µg Veratrin / 20 g s.c.

Vers. Tag	Datum	Gewicht	Latenz-zeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1.	27.4.	27 g	6'	222,5	42'	5,562
8.	4.5.	27 g	6'	217,5	43'	5,058
12.	8.5.	27 g	7'	187	42'	4,452
15.	11.5.	27 g	9'	197	41'	4,804
19.	15.5.	27 g	14'	211	43'	4,906

e) Maus Nr.5, 20 µg Veratrin / 20 g s.v.

Vers. Tag	Datum	Gewicht	Latenz-zeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1.	27.4.	27,5 g	8'	178	40'	4,450
8.	4.5.	27,5 g	7'	146	34'	4,294
12.	8.5.	27 g	5'	167,5	41'	4,085
15.	11.5.	27 g	7'	119,5	32'	3,734
19.	15.5.	27 g	9'	102,5	33'	3,106

Tabelle 2

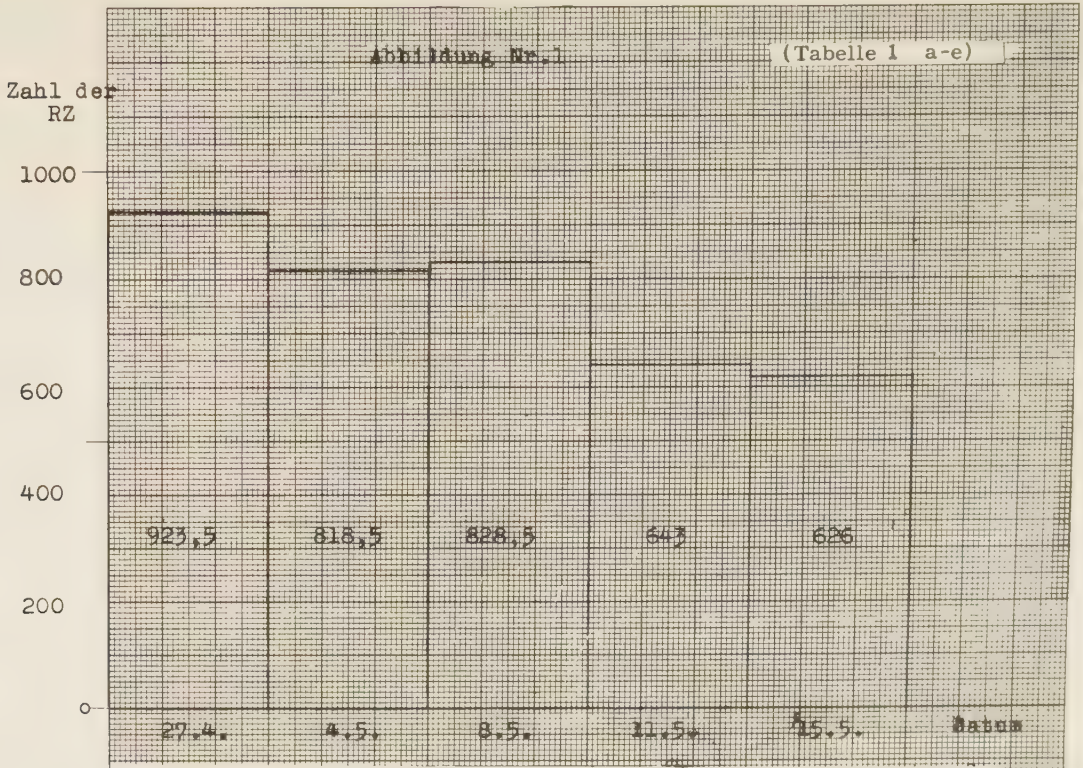
Durchschnittswerte der 5 Tiere an den einzelnen Tagen

Vers. Tag	Datum	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1.	27.4.	26,1 g	7,9'	185	39,8'	4,64
8.	4.5.	26,1 g	7,6'	163	35,8'	4,55
12.	8.5.	25,9 g	9,2'	166	39,8	4,17
15.	11.5.	26 g	8,2'	128	35'	3,66
19.	15.5.	26 g	10,4'	125	36,6'	3,41

Eindrucksvoller als die Tabellen zeigen die Abbildungen 1 und 2 die Abnahme der R.Z.. Abbildung 1 zeigt die Verminderung der R.Z.-Gesamtzahl bei den 5 Tieren. Abbildung 2 zeigt die durchschnittliche Zeitwirkungskurve von Veratrin vom 1. und vom letzten Versuchstag. Hier zeigt sich, daß die Verminderung der R.Z. sich gleichmäßig über die ganze Veratrinwirkungszeit hinzieht, nicht etwa nur in einer bestimmten Phase besteht. Beide Kurven der Abbildung 2 zeigen die typische Verlaufsform der Veratrinwirkungszeit, gemessen an der Zahl der R.Z./Minute: Steiler Anstieg, Gipfel nach 4 bis 6 Minuten, langsamer, von gelegentlichen Schwankungen unterbrochener Abfall. Bei 2 der 5 Tiere traten nach dem 5. Versuchstag umschriebene Hautveränderungen an der Injektionsstelle auf. Die Haare fielen aus. Es entstand ein scharf begrenzter, 10-Pfennigstückgroßer, nässender Hautdefekt.

Das Ergebnis dieser Wiederholungsversuche wurde bei den folgenden Serien berücksichtigt: Versuche am selben Tier wurden erst nach einer Pause von mindestens 12 Tagen ausgeführt. Für die entscheidenden Versuche wurden neue Tiere herangezogen.

Abbildung Nr. 1 (Tabelle 1 a-e)



Wirkungen wiederholter s.c. Injektionen von 20 µg Veratrin / 20 g Körpergewicht an 5 Mäusen.

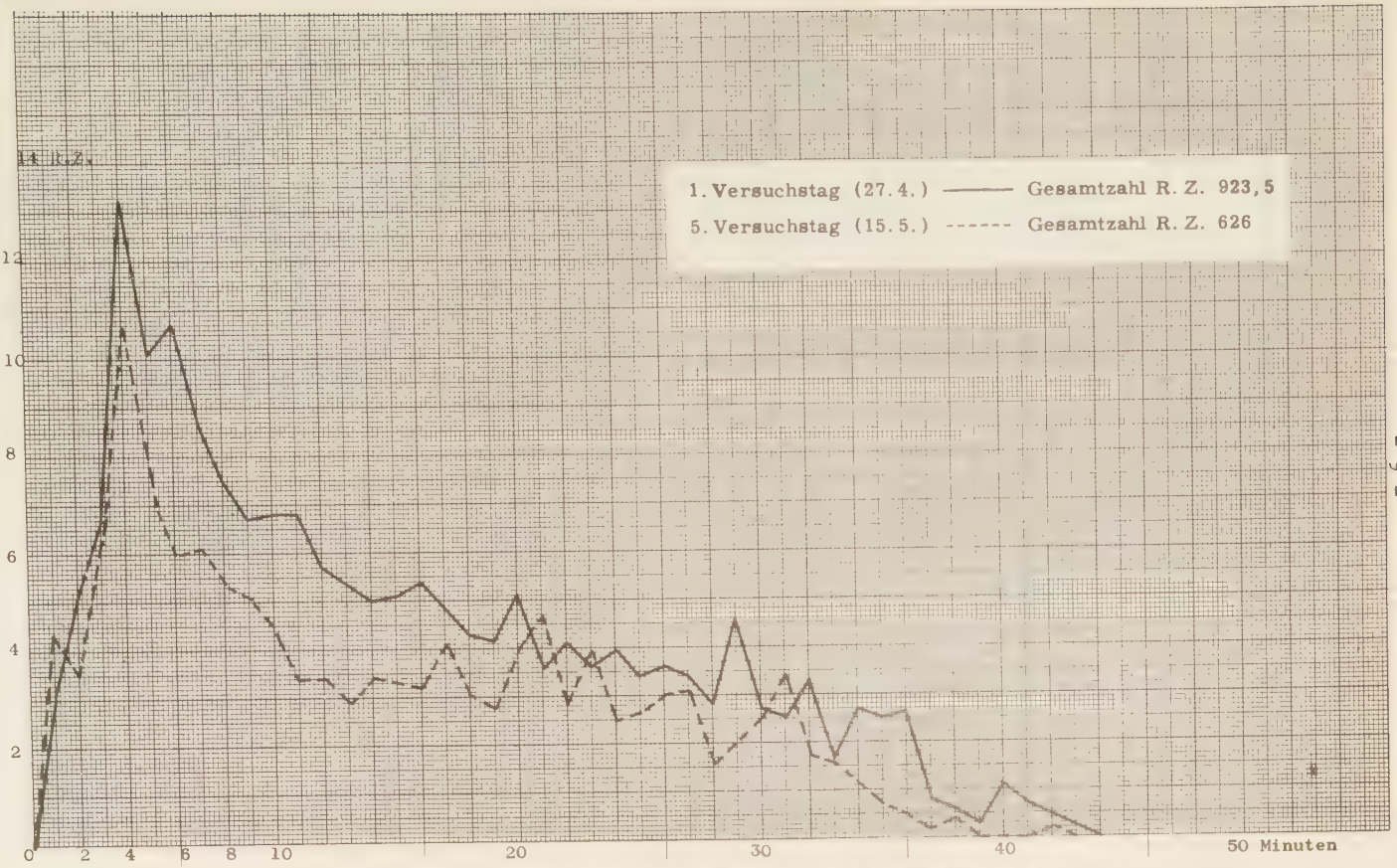


Abbildung 2 (vgl.Tabelle 2) Je 5 Mäuse mit 20 µg Veratrin / 20 g Körpergewicht s.c.

B. Einfluß verschiedener Störungen auf das durch Veratrin ausgelöste R.Z. bei nicht narkotisierten Tieren

Abbildung 3 zeigt die R.Z.-Zeitwirkungskurve von Veratrin bei jeweils 10 ungestörten, mechanisch gestörten und tongestörten Tieren. Aus den Tabellen 3a bis c und aus der Abbildung 3 ist ersichtlich, daß die tongestörten Tiere eine um 6,3 % größere R.Z.-Zahl zeigen als die ungestörten. Dieser Unterschied dürfte noch nicht signifikant sein. Irgendwelche anderen Reaktionen auf die Tonstörung wurden nicht beobachtet.

Mechanisch gestörte Tiere reagierten mit einer noch etwas größeren R.Z.-Zahl, doch ist auch hier der Unterschied (=11,2 %) nicht erheblich. Der fragliche Effekt der Störung auf die R.Z.-Zahl nicht narkotisierter Tiere kann möglicherweise darauf beruhen, daß einige der ungestörten Tiere während des Versuches zeitweise geschlafen hatten. Latenzzeit und Reaktionszeit lagen bei gestörten und ungestörten Tieren innerhalb der Streubreite.

Tabelle 3

a) 20 µg Veratrin / 20 g s.c. ungestört

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1	27,5 g	6'	173,5	37'	4,69
2	28 g	10'	102	32'	3,19
3	26 g	7'	196	45'	4,35
4	27 g	6'	218,5	41'	5,33
5	33 g	7'	185	40'	4,62
6	31 g	6'	152	36'	4,22
7	31 g	5,5'	178	39'	4,56
8	27 g	5'	197	37'	5,32
9	29 g	6'	206	38'	5,42
10	28 g	7'	114,5	40'	2,86
Durchschnitt	28,75g	6,55'	172,25	38,5'	4,46

Tabelle 3

b) 20 µg Veratrin / 20 g s.c. mechanisch gestört

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.S.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1	27 g	10'	152,5	35'	4,56
2	28 g	6'	246	48'	5,12
3	28 g	7'	268,5	43'	6,24
4	30,5 g	7'	208,5	41'	5,08
5	31 g	9'	163	31'	5,26
6	29 g	6'	142,5	33'	4,32
7	31 g	5'	236	39'	6,05
8	28 g	8'	159	37'	4,29
9	27 g	6'	195	40'	4,87
10	28 g	7'	145,5	42'	3,46
Durch-schnitt	28,75 g	7,1'	191,65	38,9'	4,93

c) 20 µg Veratrin / 20 g s.c. tongestört

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.S.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1	30 g	6'	169,5	36'	4,71
2	28 g	11'	136	32'	4,25
3	27 g	7'	242	43'	5,63
4	29 g	6'	84,5	31'	2,72
5	29 g	7'	141,5	28'	5,05
6	31 g	9'	238	38'	6,26
7	33 g	6'	157	34'	4,62
8	30 g	8'	266,5	41'	6,50
9	28 g	10'	194	36'	5,39
10	32 g	8'	202,5	40'	5,06
Durch-schnitt	29,7 g	7,8'	183,15	35,9	5,02

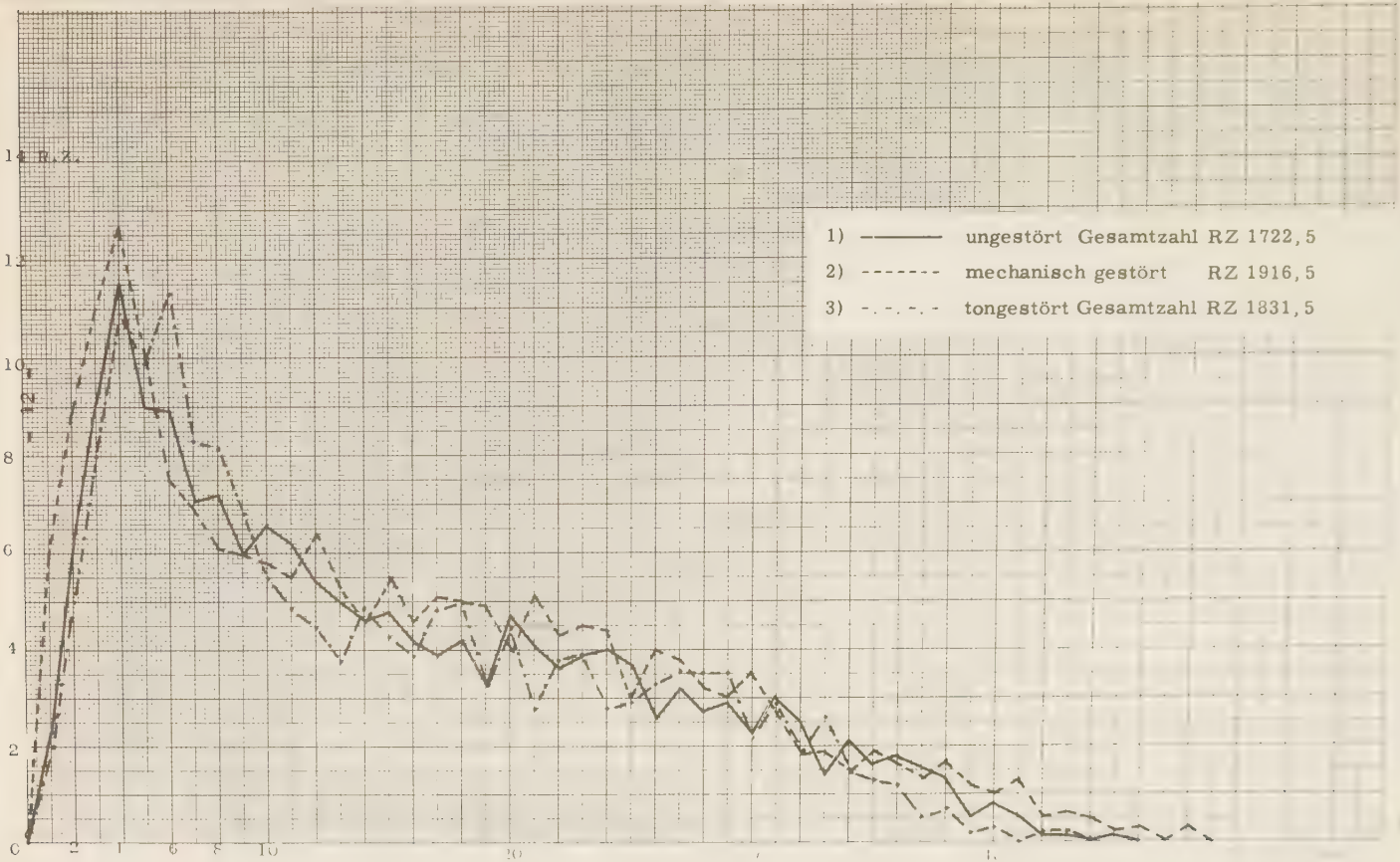


Abbildung 3 (vgl.Tabelle 3) Je 10 Mäuse mit 20 µg Veratrin / 20 Körpergewicht s.c.

C. Versuche mit Chloralhydrat

1. Versuchsreihe

a) 2 mg Chloralhydrat / 20 g und nach 15 Minuten 20 µg Veratrin / 20 g
b) 20 µg Veratrin / 20 g

Alle 10 Tiere der Serie zeigten 15 Minuten nach der Gabe von Chloralhydrat schlaffe Glieder und ataktische Bewegungen, kauerten teils nieder, schliefen jedoch nicht ein. Sie ertrugen keine Seitenlage. Die anfängliche Excitation legte sich bei 6 von 10 Tieren bis zur 15. Minute. 2 dieser 4 noch erregten Tiere (a3 und a10) zeigten eine weit über dem Durchschnitt liegende R.Z.-Zahl. Tier a5 zeigte die geringste narkotische Chloralhydratwirkung, was auch in seiner hohen R.Z.-Zahl eine Parallele findet.

Aus den Tabellen 4a und b zeigte sich die Wirkung von Chloralhydrat in einer Verminderung der durchschnittlichen R.Z.-Zahl von 191,6 auf 148,8 (= 28 %). Diese Verminderung erscheint auf Grund der ungewöhnlich hohen R.Z.-Zahl (191,6) der nur mit Veratrin behandelten 10 Kontrolltiere deutlich. Der Durchschnittswert sämtlicher von mir nur mit Veratrin behandelten Tiere (65) liegt bei 173 R.Z.. Auch gegenüber diesem Mittelwert ist der R.Z. hemmende Einfluß von 2 mg Chloralhydrat feststellbar. Die Latenzzeit von Veratrin war nach der Gabe von 2 mg Chloralhydrat / 20 g gegenüber der Kontrollreihe um etwa 20 %, die Reaktionszeit um etwa 7 % verlängert.

Die Auszählung dieser Serie erfolgte nur im Hinblick auf R.Z.-Zahl, Latenzzeit und R.Z.-Dauer.

Tabelle 4

a) 10 Tiere mit je 2 mg Chloralhydrat / 20 g s.c. und nach 15 Minuten 20 µg Veratrin / 20 g s.c.

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1	32 g	7'	116	34'	3,41
2	28 g	9,5'	94	38'	2,47
3	27 g	6'	266	63'	4,22
4	32 g	9'	88	29'	3,03
5	34 g	7'	221	47'	4,71
6	30 g	10'	96	38'	2,53
7	28 g	12'	96,5	34'	2,84
8	34 g	14'	196,5	49'	3,46
9	26 g	9'	147,5	44'	3,35
10	29 g	8'	193,5	36'	5,37
Durchschnitt	30,0 g	9,15'	148,8	41,2'	3,54

b) 10 Tiere mit je 20 µg Veratrin / 20 g s.c.

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1	30 g	6'	231	42'	5,50
2	28 g	7'	126	31'	4,06
3	31 g	8'	133	39'	3,41
4	34 g	8'	156	37'	4,22
5	30 g	7'	269	47'	5,72
6	32 g	8'	144	35'	4,11
7	28 g	10'	197,5	51'	3,87
8	31 g	6'	285,5	39'	7,32
9	33 g	8'	161	28'	5,75
10	26 g	6'	213	37'	5,76
Durchschnitt	30,3 g	7,4'	191,6	38,4'	5,01

2. Versuchsreihe

a) 6 mg Chloralhydrat /20 g und nach 15 Minuten 20 µg Veratrin / 20 g

b) 20 µg Veratrin / 20 g

Die Streung der Chloralhydratwirkung war bei dieser Dosis weit stärker als bei der Gabe von 2 mg. Nach 15 Minuten ertrugen 5 Tiere der Serie a weder Seiten- noch Rückenlage, 15 Tiere ertrugen Seitenlage, 4 ertrugen Rückenlage. Tabelle 5a und b bringt die Ergebnisse dieser Serien.

Tabelle 5

a) 20 Tiere mit je 6 mg Chloralhydrat/20 g s.c. nach 15 Minuten 20 µg Veratrin/20 g s.c.

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./Minute	Seitenlage	Rückenlage
1	27 g	21'	115	42'	2,74	-	-
2	30 g	16'	33,5	32'	1,05	+	+
3	30 g	25'	91	60'	1,52	+	-
4	30 g	17'	146,5	53'	2,76	-	-
5	27 g	26'	35,5	44'	0,81	+	+
6	33 g	14'	55,5	34'	1,63	+	-
7	27 g	8'	75,5	38'	1,98	+	-
8	29 g	12'	56	43'	1,30	-	-
9	33 g	18'	58	45'	1,29	+	-
10	31 g	16'	61	46'	1,32	+	-
11	31 g	14'	72,5	27'	2,68	+	-
12	31 g	10'	131	40'	3,27	-	-
13	28 g	17'	60	41'	1,46	+	+
14	28 g	13'	96,5	46'	2,09	(+)	-
15	28 g	12'	81	50'	1,62	+	-
16	30 g	21'	100,5	38'	2,64	+	-
17	27 g	15'	74,5	42'	1,77	+	-
18	33 g	14'	71,5	46'	1,55	-	-
19	32 g	21'	60,5	47'	1,28	+	-
20	34 g	22'	57,5	40'	1,43	+	+
Durchschnitt	29,95g	16,6'	76,65	42,7'	1,82	15+	4+

Tabelle 5

b) 20 Tiere mit je 20 µg Veratrin/20 g s.c.

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1	26 g	4'	212,5	37'	5,74
2	27 g	6'	109	34'	3,21
3	28 g	6'	159	34'	4,67
4	27 g	8'	182	42'	4,33
5	33 g	7'	200,5	43'	4,66
6	26 g	11'	152,5	44'	3,46
7	34 g	5'	167	39'	4,28
8	31 g	7'	206,5	43'	4,80
9	34 g	8'	151,5	37'	4,09
10	33 g	7'	174	34'	5,12
11	31 g	6'	218,5	31'	7,05
12	28 g	9'	181,5	36'	5,04
13	27 g	15'	142	40'	3,55
14	26,5 g	11'	191,5	32'	5,98
15	32 g	9'	183,5	36'	5,09
16	33 g	7'	141	35'	4,03
17	26,5 g	10'	201	38'	5,29
18	31 g	6'	192,5	36'	5,34
19	31 g	6'	177,5	29'	6,12
20	28 g	11'	139	39'	3,56
Durch schnitt	29,65 g	7,95'	174,125	36,95'	4,77

Die R.Z.-Zahl zeigt insgesamt eine starke Verminderung (56%), die sich noch eindrucksvoller aus dem Vergleich der R.Z./Minute beider Serien ergibt. Daneben erfolgt die Ausführung des R.Z. mit zunehmender Narkosetiefe oberflächlicher. Auch nimmt innerhalb der Versuchsreihe die Zahl der R.Z. mit zunehmender Narkosetiefe ab: 3 der 5 Tiere, die keine Seitenlage ertrugen, zeigten eine weit über dem Durchschnitt liegende R.Z.-Zahl. Sämtliche Tiere, die Rückenlage ertrugen, zeigten eine weit unter dem Durchschnitt liegende R.Z.-Zahl. Die Latenzzeit von Veratrin, bei den mit 2 mg Chloralhydrat/20 g behandelten Tieren mäßig erhöht, ist nach 6 mg Chloralhydrat/20 g um das Doppelte verlängert. Die Reaktionszeit, die nach 2 mg Chloralhydrat um ca. 7 % verlängert war, ist nach 6 mg um ca. 15 % verlängert. Diese Verspätung der Reaktionszeit in Narkose kann entweder durch langsamere Resorption oder durch verlangsamten Abbau und verzögerte Ausscheidung des Veratrins verursacht sein.

3. Versuchsreihe:

Einfluß der Störungen auf mit Chloralhydrat narkotisierte Tiere.

Die Tiere wurden, wie im Kapitel B, tongestört und mechanisch gestört.

Vorversuche: 3 Tiere wurden mit 6 mg Chloralhydrat/20 mg und 15 Minuten später mit 20 µg Veratrin/20 g behandelt. Sie wurden mechanisch gestört. Alle 3 Tiere ertrugen nach 15 Minuten Seitenlage.

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z.-Minute	Seitenlage	Rückenlage
1	32 g	12'	135	36'	3,75	+	-
2	29 g	17-	96	43'	2,23	+	-
3	34 g	10'	102,5	47'	2,18	+	-
Durchschnitt	31,6 g	13'	111,16	42'	2,72	3+	3-

Abbildung Nr. 4 sowie die Tabelle 7a bis c bringen die Ergebnisse der Hauptversuche.

Tabelle 7

a) 6 mg Chloralhydrat/20 g s.c. und nach 15 Minuten 20 µg Veratrin pro 20 g s.c. ungestört

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./Minute	Seitenlage	Rückenlage
1	30 g	19'	66	30'	2,20	+	-
2	26,5 g	16'	42,5	34'	1,25	+	-
3	27 g	13'	78	37'	2,11	(+)	-
4	29 g	10'	73,5	50'	1,47	+	-
5	28 g	7'	138	47'	2,94	-	-
6	31 g	17'	64	39'	1,64	+	-
7	30 g	12'	112,5	48'	2,34	(+)	-
8	26 g	15'	31	43'	0,72	+	+
9	28 g	14'	59,5	36'	1,65	+	+
10	27 g	11'	88	41'	2,14	+	-
Durchschnitt	28,45g	13,4'	75,3	40,5'	1,85	7+,2(+)	2+

b) 6 mg Chloralhydrat/20 g s.c. und nach 15 Minuten 20 µg Veratrin pro 20 g s.c. mechanisch gestört

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./Minute	Seitenlage	Rückenlage
1	26 g	21'	109	38'	2,87	+	-
2	30 g	14'	143	37'	3,86	+	-
3	31 g	11'	154	43'	3,58	(+)	-
4	34 g	16'	126	42'	3,00	+	(+)
5	30 g	12'	139	49'	2,83	+	-
6	31 g	12'	124	45'	2,75	+	-
7	30 g	21'	85,5	42'	2,03	+	-
8	24 g	11'	108	38'	2,84	+	-
9	28 g	15'	110	39'	2,82	-	-
10	26 g	9'	79,5	37'	2,15	+	-
Durchschnitt	30,0 g	14,2'	117,8	41'	2,87	8+,1(+)	1 (+)

Tabelle 7

c) 6 mg Chloralhydrat/20 g s.c. und nach 15 Minuten 20 µg Veratrin pro 20 g s.c.
tongestört

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./Minute	Seitenlage	Rückenlage
1	29 g	19'	67	48'	1,39	+	-
2	32 g	16'	61	36'	1,69	+	-
3	33 g	11'	84,5	44'	1,92	+	-
4	26 g	12'	72,5	47'	1,54	+	+
5	33 g	21'	90	42'	2,14	+	(+)
6	33 g	12'	68,5	37'	1,84	+	-
7	26 g	17'	122	45'	2,71	+	-
8	30 g	12'	42	52'	0,81	+	-
9	33 g	17'	64	40'	1,60	+	-
10	30 g	14'	152	41'	3,71	-	-
Durchschnitt	30,5 g	15,1'	82,35	43,2'	1,94	9+	1+ 1(+)

Die R.Z.-Zahl tongestörter Tiere (82,35) ist gegenüber der R.Z.-Zahl ungestörter Tiere (75,3) leicht erhöht. Eine Störung des Schlafes der Tiere durch den Ton war nicht zu erkennen.

Die R.Z.-Zahl mechanisch gestörter, narkotisierter Tiere (117,8) ist gegenüber den nicht gestörten Tieren um etwa 56 % erhöht. Dieser deutliche Unterschied ist auf die mechanische Störung zurückzuführen; erheben sich doch bei Berührung die zuvor schlafenden Tiere. Sie taumeln einige Schritte und zeigen dann häufig ein R.Z.. Latenzzeit sowie Reaktionsdauer erfahren durch die Störung keine wesentliche Änderung. Abbildung 4 zeigt die R.Z.-Zeitwirkungskurve ungestörter, tongestörter und mechanisch gestörter Tiere. Bezeichnen wir nun, wie im Kapitel über das Prinzip der Methode beschrieben, die R.Z.-Zahl ungestörter, nicht narkotisierter Tiere als a (=172,25),, die R.Z.-Zahl mechanisch gestörter, narkotisierter

Tiere als b (= 117,8),, diejenige ungestörter, narkotisierter Tiere als c (= 75,3). a-c (= 96,95) ergibt nun die Gesamtwirkung des Hypnotikums. a-b (= 54,45) ergibt die narkotische Wirkung, die sich durch Störung nicht beeinflussen läßt. b-c ergibt schließlich die hypnotische (erweckbare) Wirkung = 42,5. Nehmen wir die Gesamtwirkung als 100 %, so können wir die narkotische (nicht erweckbare) Wirkung von Chloralhydrat mit 56 %, die hypnotische (erweckbare) Wirkung mit 44 % der Gesamtwirkung errechnen.

Vergleicht man die R.Z.-Zahl gestörter narkotosierter (117,8) und nicht narkotisierter Tiere (191,6), so ergibt sich eine Hemmwirkung des Chloralhydrats von 40,5 %.

Den zeitlichen Ablauf der Versuche zeigt auch Abbildung 5 mit der Veratrinzeitwirkungskurve nicht narkotisierter, gestörter und ungestörter Tiere, sowie narkotisierter, gestörter und ungestörter Tiere.

Die Abhängigkeit der R.Z.-Zahl von der Tiefe der Narkose zeigt sich auch in dieser Serie. Die Tiere, die keine Seitenlage ertragen, zeigen im allgemeinen eine weit über dem Durchschnitt liegende R.Z.-Zahl. Die R.Z.-Zahl der Tiere, die Rückenlage ertragen, liegt, in den Serien b und c weniger deutlich als in der Serie a, weit unter der durchschnittlichen R.Z.-Zahl (vgl. Tabelle 10).

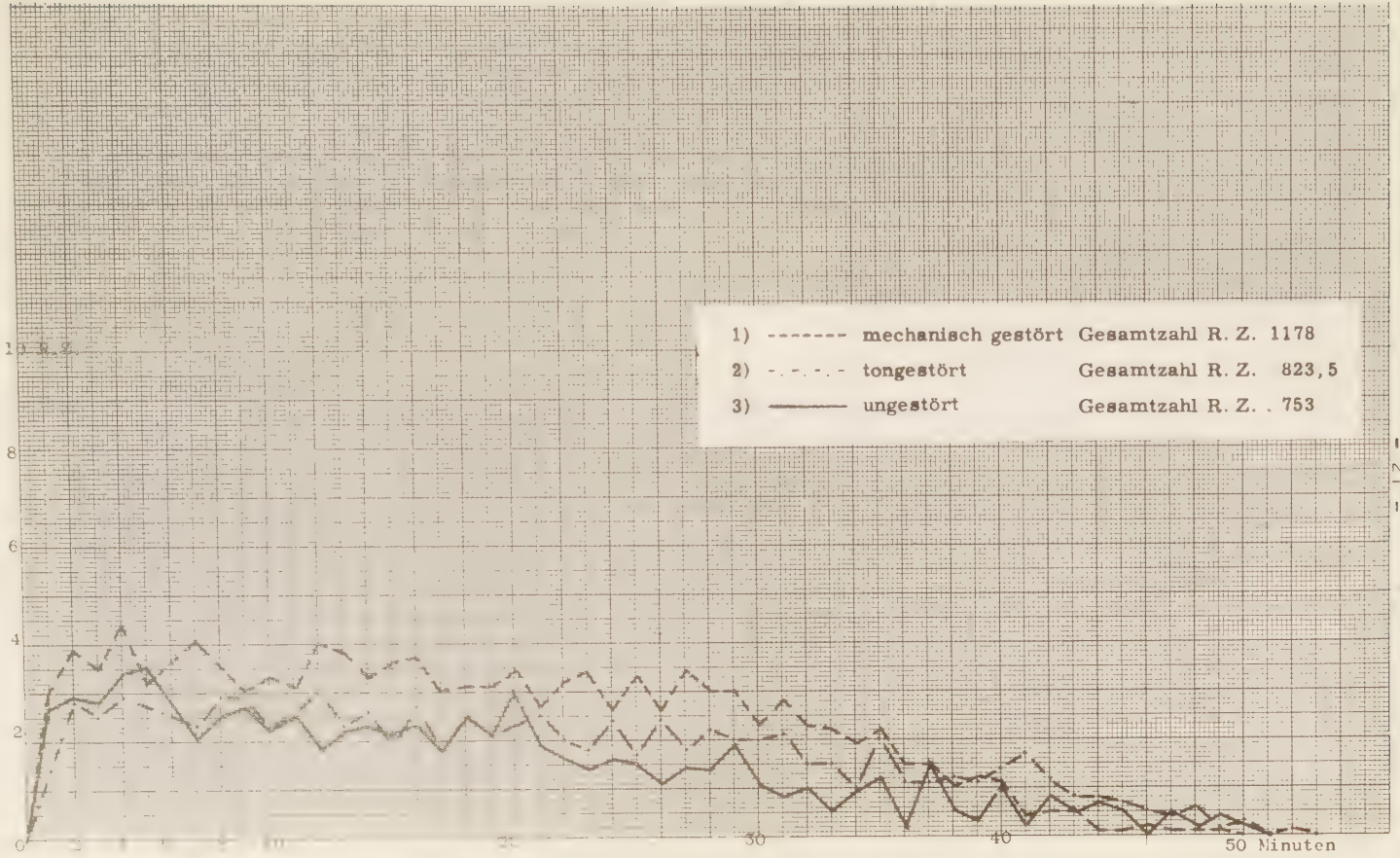


Abbildung 4 (Je 10 Mäuse mit 6 mg Chloralhydrat /20 g und nach 15 Minuten 20ug Veratrin / 20g

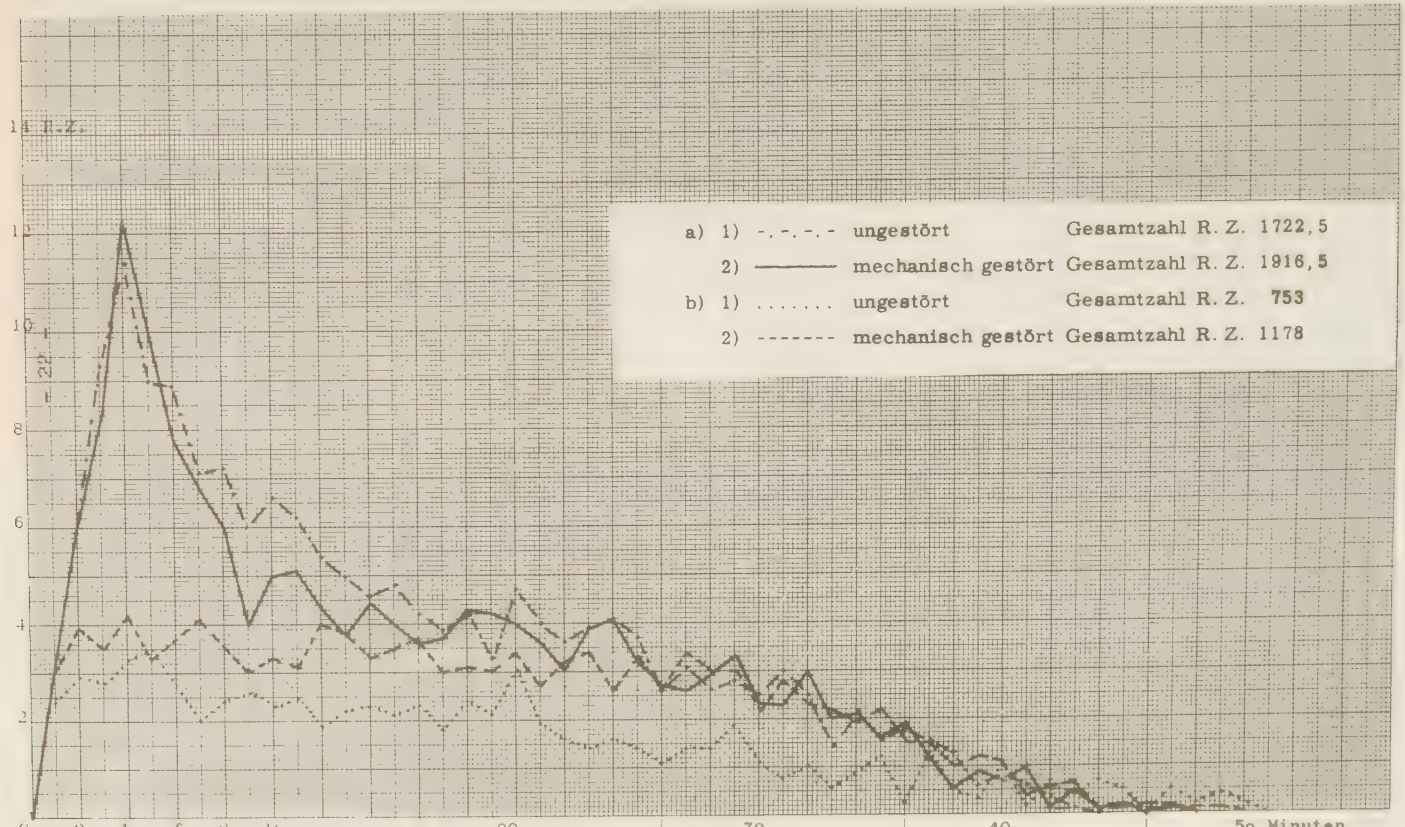


Abbildung 5 (s.S.17) Je 10 Mäuse mit a) 20 ug Veratrin / 20 g Körpergewicht s.c.
b) 20 ug Veratrin / 20 g und 6 mg Chloralhydrat / 20g Körpergewicht s.c.

D. Versuche mit Urethan

1. Versuchsreihe

Die Tiere der Serie a erhielten 20 mg Urethan/20 g s.c.. Diese Dosis bewirkte bei Mäusen eine etwas geringere Narkosetiefe als 6 mg Chloralhydrat/20 g, soweit diese klinisch beurteilt werden kann. Die Tiere waren leicht erweckbar. Sie hatten schlaffe Glieder und zeigten ataktische Bewegungen. Alle Tiere schliefen. Seitenlage wurde seltener als bei der Vergleichsdosis von Chloralhydrat ertragen, Rückenlage nie. Nach der Gabe von Urethan zeigten die Tiere für kurze Zeit eine starke Excitation, die jedoch mit dem Eintreten der narkotischen und hypnotischen Wirkung verschwand.
Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der 1. Versuchsreihe.

Tabelle 8

a) 20 mg Urethan/20 g s.c. und nach 15 Minuten 20 µg Veratrin/20 g s.c.

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute
1	37 g	14'	50	20'	2,50
2	26 g	12'	86	21'	4,10
3	36 g	9'	187	28'	6,68
4	35 g	9'	123	20'	6,15
5	35 g	17'	84	19'	2,90
6	38,5 g	13'	23	10'	2,30
7	38,5 g	16'	8	9'	0,89
8	36 g	9'	119	25'	4,76
9	32,5 g	13'	29	17'	1,71
10	36 g	11'	164	31'	5,29
Durchschnitt	36,5 g	12,3	87,3	21'	3,73

Tabelle 8

b) 20 µg Veratrin/20 g s.c.

Nr.	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z.-/ Minute
1	40,5 g	6'	160	42'	3,81
2	34 g	10'	81	23'	3,52
3	37 g	8'	257	35'	7,34
4	35 g	6'	238	39'	6,10
5	35 g	8'	156	29'	5,38
6	34 g	6'	143	40'	3,58
7	32 g	8'	83	30'	2,77
8	35 g	6'	166	33'	5,03
9	35 g	7'	216	40'	5,40
10	30 g	7'	210	34'	6,18
Durch-schnitt	34,75 g	7,2'	171	34,5'	4,91

Die R.Z.-Zahl ist nach 20 mg Urethan/20 g um die Hälfte erniedrigt. Die Latenzzeit von Veratrin stark verlängert. Die Reaktionsdauer im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Chloralhydrat wesentlich verkürzt. Die Streubreite der Veratrinwirkung nach Urethan ist ungewöhnlich groß, die R.Z.-Zahl schwankt zwischen 8 und 187. Diese Versuchsreihe diente nur als Vorversuch zur Feststellung der R.Z.-hemmenden Wirkung von Urethan. Das Gewicht der Tiere lag deshalb zum Teil außerhalb der von uns gewählten Grenze zwischen 26 und 34 g, nämlich zwischen 32,5 und 40,5 g.

2. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe wurden die 10 Tiere der Gruppe b wieder gestört. Die Störung erfolgte nur noch mechanisch, da die Tonstörung die Tiere nicht erkennbar am Einschlafen hinderte.

Um möglichst günstige Vergleichsbedingungen zu erzielen, wurden an einem Tag je ein Tier der Serien a, b, c und d behandelt. Tabelle Nr. 9 a-d zeigt die Ergebnisse dieser Serien.

Tabelle 9

a) 20 mg Urethan/20 g s.c. und nach 15 Minuten 20 µg Veratrin/20 g s.c.
ungestört

Datum	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./Minute	Seitenlage
28.8.	33 g	18'	34,5	22'	1,57	+
29.8.	33 g	24'	68	36'	1,88	-
30.8.	33 g	12'	41	23'	1,78	+
1.9.	31 g	13'	79,5	30'	2,65	-
4.9.	30 g	21'	64,5	33'	1,95	+
5.9.	32 g	11'	86,5	36'	2,40	-
6.9.	33 g	12'	70	29'	2,41	-
8.9.	33 g	16'	28	18'	1,56	+
11.9.	31 g	11'	33,5	16'	2,09	-
12.9.	28 g	11'30"	75	29'	2,58	+
Durchschnitt	31,7 g	14,95'	58,05	27,2'	2,09	5+,5-

Tabelle 9

b) 20 mg Urethan/20 g s.c. und 20 µg Veratrin/20 g s.c.
nach 15 Minuten mechanisch gestört

Datum	Gewicht	Latenz-zeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./ Minute	Seiten-lage
28.8.	33 g	14'	124.5	36'	3,46	-
29.8.	33 g	25'	85	30'	2,83	+
30.8.	33 g	13'	85,5	33'	2,59	+
1.9.	33 g	15'	43	23'	1,87	+
4.9.	31 g	11'	101,5	37'	2,74	-
5.9.	32 g	29'	98	26'	3,77	+
6.9.	32 g	13'	88,5	38'	2,33	-
8.9.	33 g	11'	107,5	34'	3,16	+
11.9.	28 g	22'	39,5	24'	1,65	+
12.9.	32 g	11'	118	36'	3,28	-
Durch-schnitt	32 g	16,4'	89,1	31,7'	2,77	6+,4-

c) 20 µg Veratrin/20 g s.c. ungestört

Datum	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./Minute
28.8.	33 g	6'	191	41'	4,66
29.8.	33 g	8'	123,5	41'	3,01
30.8.	33 g	8'	235,5	49'	4,81
1.9.	32 g	7'30"	92	32'	2,87
4.9.	32 g	12'	154	40'	3,85
5.9.	33 g	11'	109	32'	3,41
6.9.	32 g	10'	138,5	34'	4,07
8.9.	33 g	7'	192	39'	4,92
11.9.	31 g	14'	158	35'	4,51
12.9.	27 g	7'	171	41'	4,17
Durch-schnitt	31,9 g	9,05'	156,45	38,4	4,03

Tabelle 9

d) 20 µg Veratrin/20 g s.c. mechanisch gestört

Datum	Gewicht	Latenzzeit	R.Z.-Zahl	Zeit	R.Z./Minute
28.8.	33 g	6'	136,5	34'	4,01
29.8.	31 g	6'	154	43'	3,58
30.8.	33 g	8'	142	37'	3,83
1.9.	31 g	12'	188	41'	4,58
4.9.	33 g	10'	152,5	37'	4,12
5.9.	33 g	6'	169	41'	4,12
6.9.	32 g	8'	92	27'	3,41
8.9.	33 g	8'	228	47'	4,85
11.9.	30 g	6'	146	32'	4,56
12.9.	29 g	11'	203	38'	5,34
Durchschnitt	31,8 g	8,4'	161,1	37,7'	4,24

Die Störung narkotisierter Tiere erhöhte die R.Z.-Zahl um 53,5 % (von 58,05 auf 89,1). Abbildung Nr. 6 zeigt diese Erhöhung sehr deutlich. Aus dieser R.Z.-Verteilungskurve sehen wir, daß der Störungseffekt erst nach 8 Minuten der Veratrinwirkung beginnt, sich dann aber gleichmäßig über die weitere Veratrinwirkungszeit erstreckt. Die Tiere, die Seitenlage ertragen, haben viel kleinere R.Z.-Zahlen. Dies ergibt sich aus dem Vergleich der Tabellen 10a und 10b.

Tabelle 10

a) R.Z.-Zahl der Tiere, die keine Seitenlage einnehmen.

ungestört		gestört	
Datum	R.Z.-Zahl	Datum	R.Z.-Zahl
29.8.	68	28.8.	124,5
1.9.	79,5	4.9.	101,5
5.9.	86,5	6.9.	88,5
6.9.	70	12.9.	118
11.9.	33,5		
Durchschnitt	67,5		108,5

Tabelle 10

b) R.Z.-Zahl der Tiere, die Seitenlage einnehmen.

ungestört		gestört	
Datum	R.Z.-Zahl	Datum	R.Z.-Zahl
28.8.	34,5	29.8.	85
30.8.	41	30.8.	85,5
4.9.	64,5	1.9.	43
8.9.	28	5.9.	98
12.9.	75	8.9.	107,5
		11.9.	39,5
Durch-schnitt	48,6		76,4

Durch die Störung erhöht sich die R.Z.-Zahl der Tiere, die keine Seitenlage ertragen, um 60 % (von 67,5 auf 108,1). Die R.Z.-Zahl der Tiere, die Seitenlage einnehmen, erhöht sich durch Störung um 57 % (von 48,6 auf 76,4). Die Störbarkeit (Erweckbarkeit) ist somit nahezu gleich.

Die narkotisierten Tiere zeigen wie in Tabelle 8 eine Verlängerung der Latenzzeit der Veratrinwirkung, sowie eine Verkürzung der gesamten Reaktionszeit. Bei den nicht narkotisierten Tieren ist die R.Z.-Zahl der gestörten Tiere (161,1) kaum höher als die R.Z.-Zahl (156,45) der ungestörten Tiere (s. II Kapitel C). Latenz- und Reaktionszeit unterscheiden sich nur unwesentlich.

Nehmen wir nun die R.Z.-Zahl der nicht gestörten und nicht narkotisierten Tiere als a (= 156,45), diejenige der ungestörten, narkotisierten Tiere als c (= 58,05), so erhalten wir aus a-c die Gesamtwirkung von Urethan (= 98,4 = 100 %). Die R.Z.-Zahl der gestörten, narkotisierten Tiere ist b = 89,1. a-b (= 67,35 = 68,5 %) ergibt das Maß der nicht erweckbaren Urethanwirkung, b-c (= 31,05 = 31,5 %) ergibt den störbaren Anteil, d.h. hypnotische Wirkung.

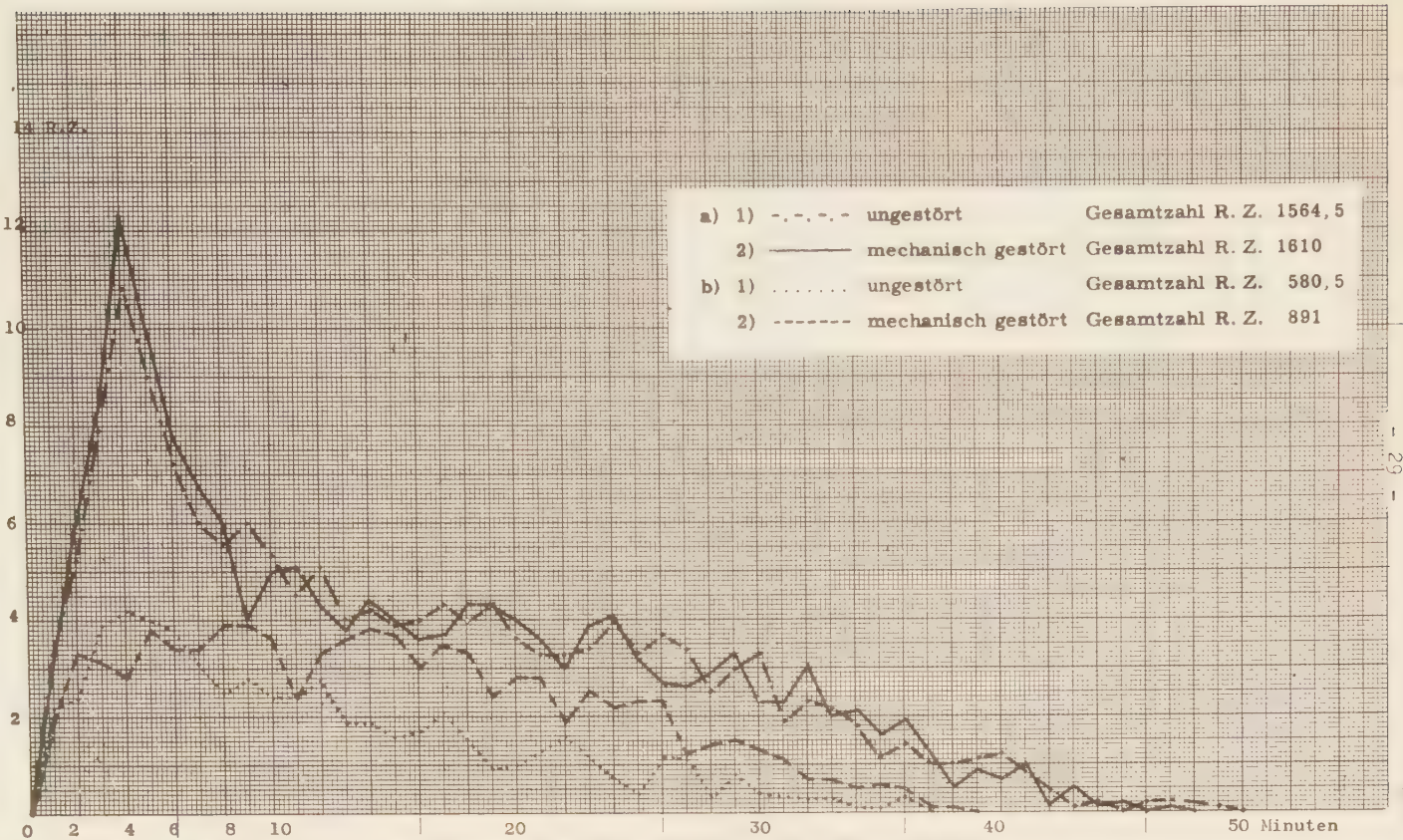


Abbildung 6 (vgl.Tabelle 9) Je 10 Mäuse mit a) 20 ug Veratrin / 20 g Körpergewicht s.c.
b) 20 mg Urethan / 2o g und 20 ug Veratrin / 20 g Körpergewicht s.c.

III. Versuche 2. Teil

A. Zur Frage der Schwelle

Inwieweit wird die Schwelle der Veratrinwirkung durch Chloralhydrat beeinflußt? Hat die mechanische Störung narkotisierter und nicht narkotisierter Tiere einen Einfluß auf diese Schwelle?

Vorversuche:

Je 50 Tiere wurden mit 10, 11 und 12 µg Veratrin/20 g je 30 Tiere mit 13, 14, 15 usw. bis 20 µg Veratrin/20 g s.c. behandelt. Die Veratrindosis, bei der 50 % der Tiere mit einem R.Z. reagieren (D_E50), liegt auf Grund dieser Untersuchungsreihe bei 11,5 µg Veratrin/20 g (s. Abb. Nr. 7).

1. Versuchsreihe
   a) 5 Minuten
   b) 10 Minuten
   c) 15 Minuten nach verschiedenen Dosen von Chloralhydrat wurden 11,5 µg Veratrin/20 g injiziert. Die Versuche der Serie b wurden unterteilt in b_1 ungestört und b_2 gestört (mechanisch). Tabelle 11 stellt die Ergebnisse dieser Serien dar.

Tabelle 11

a) 11,5 µg Veratrin/20 g s.c. 5 Minuten nach der Gabe von Chloralhydrat ungestört

Zahl der Tiere	Chloral-hydrat in mg/20 g	Zahl der positiv reagierenden Tiere	%	durchschnittliche Latenzzeit
20	0	10	50	10,4'
20	2	9	45	14,3'
20	6	12	60	15,25'
10	9	3	30	20,33'
10	12	1	10	21'
10	18	0	0	-

b) 11,5 µg Veratrin/20 g s.c. 10 Minuten nach der Gabe von Chloralhydrat 1. ungestört

Zahl der Tiere	Chloral-hydrat in mg/20g	Zahl der positiv reagierenden Tiere	%	durchschnittliche Latenzzeit
10	0	6	60	11,7'
10	2	6	60	14,9'
10	6	3	30	20,6'
10	9	3	30	27'
10	12	0	0	-
10	18	0	0	-

2. gestört

Zahl der Tiere	Chloral-hydrat in mg/20g	Zahl der positiv reagierenden Tiere	%	durchschnittliche Latenzzeit
10	0	5	50	12,8'
10	2	6	60	12,6'
10	6	4	40	22'
10	9	1	10	24'
10	12	1	10	27'
10	18	0	0	-

Tabelle 11

c) 11,5 µg Veratrin/20 g s.c. 15 Minuten nach der Gabe von Chloralhydrat ungestört

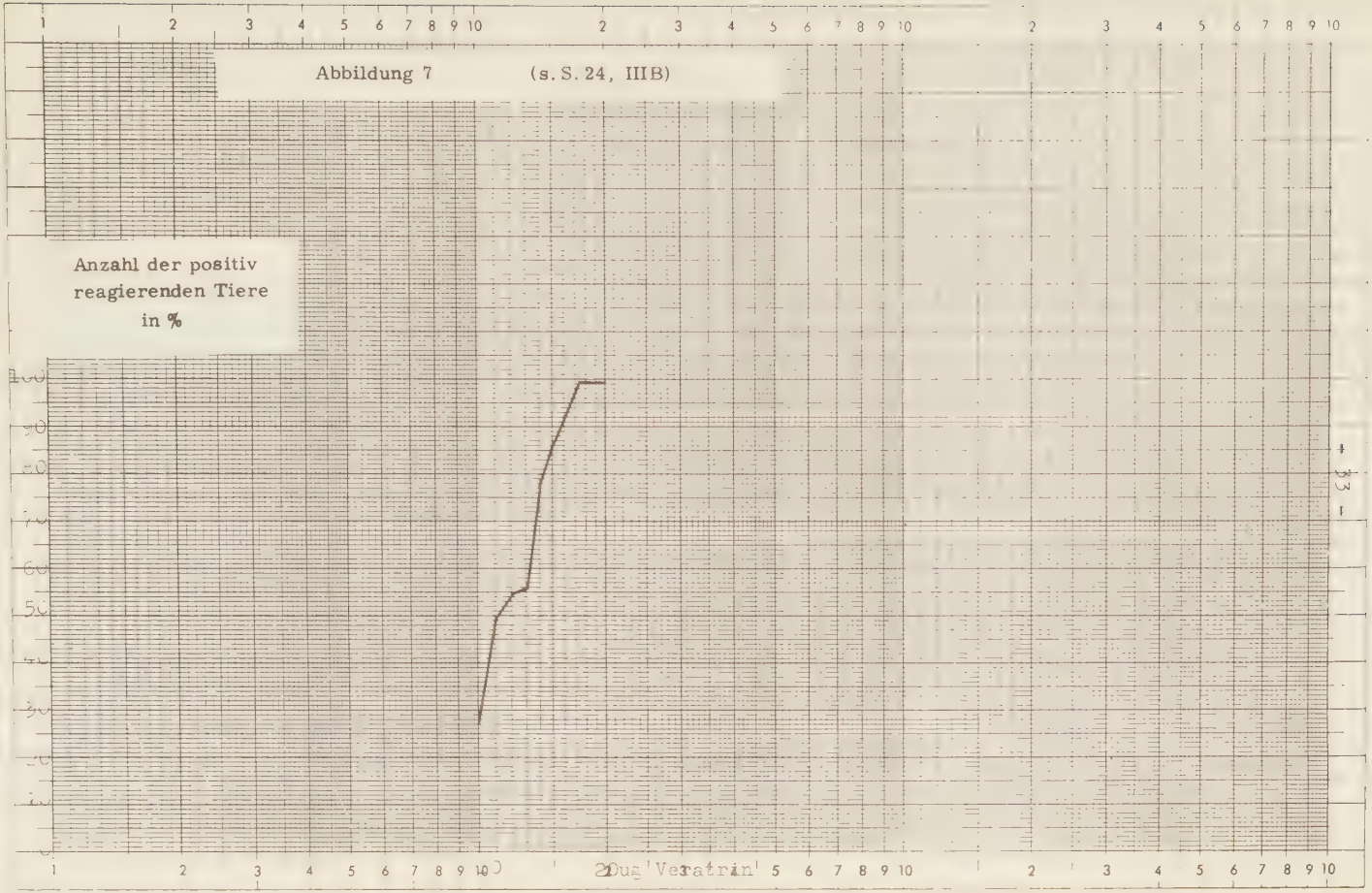
Zahl der Tiere	Chloral-hydrat in mg/20g	Zahl der positiv reagierenden Tiere	%	durchschnittliche Latenzzeit
20	0	12	60	13,9'
20	2	9	45	17,1'
20	6	9	45	24,6
10	9	2	20	21,5
10	12	1	10	26'
10	18	0	0	-

Von den 60 Kontrolltieren aus Serie a bis c reagierten 33 positiv, d.h. 55 %.

Nach 2 mg Chloralhydrat reagierten 50% positiv.
Nach 6 mg Chloralhydrat reagierten 46,6% positiv.
Nach 9 mg Chloralhydrat reagierten 22,5% positiv.
Nach 12 mg Chloralhydrat reagierten 7,5% positiv.
Nach 18 mg Chloralhydrat reagierte keines der Tiere

auf 11,5 µg Veratrin/20 g mit einem R.Z.. Eine Erhöhung der Schwelle für Veratrin läßt sich ab 9 mg Chloralhydrat/20 g sicher erkennen. In der Serie b ist ein deutlicher Unterschied zwischen gestörten und nicht gestörten Tieren nicht festzustellen (Abbildung 8). Eine Änderung der Schwelle auf Grund mechanischer Störung wurde also nicht nachgewiesen.

Abbildung 7 (s. S. 24, IIIB)



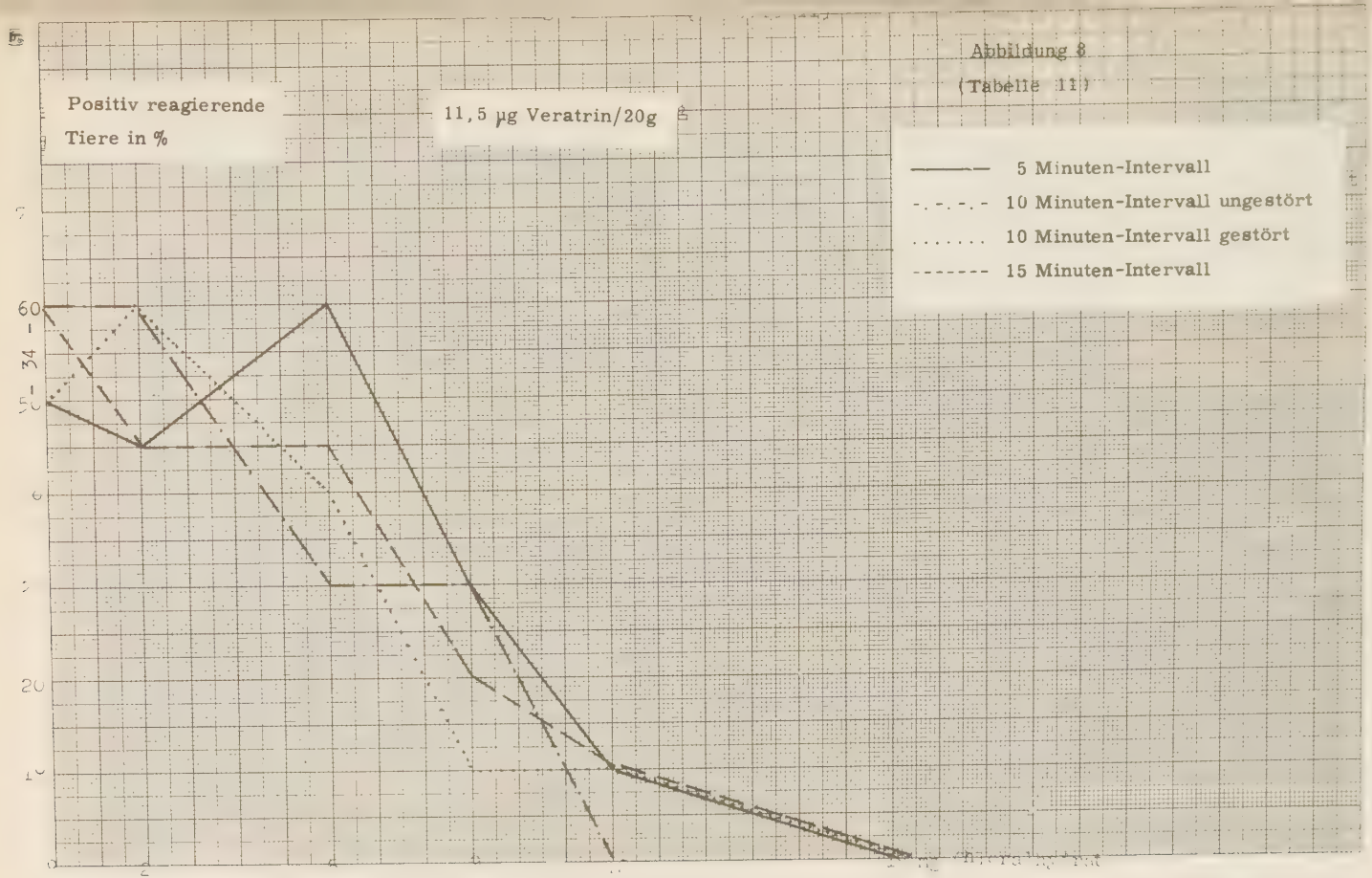


Abbildung 8
(Tabelle 11)
Positiv reagierende Tiere in %
11,5 µg Veratrin/20g
5 Minuten-Intervall
10 Minuten-Intervall ungestört
10 Minuten-Intervall gestört
15 Minuten-Intervall
60
20

VI. Zusammenfassung.

Durch Chloralhydrat und Urethan wird die Zahl der durch Veratrin hervorgerufenen Respirationszeichen in Abhängigkeit von der Dosis vermindert; große Dosen der beiden Narkotika heben das Zeichen auf. Werden die mit Chloralhydrat oder Urethan innerhalb eines bestimmten Dosenbereichs behandelten Tiere durch Berührung beim Schlaf gestört, so treten vermehrt R.Z. auf; deren Anzahl liegt aber noch unterhalb der R.Z.-Zahl nicht narkotisierter Tiere.

Wir erhalten somit eine Anschauung über die im engeren Sinne narkotische, d.h. nicht erweckbare, und die hypnotische, erweckbare Wirkung eines Narkotikums.

Der Schwellenwert von Veratrin für das R.Z. wird durch Chloralhydrat und Urethan mit zunehmender Dosis heraufgesetzt; durch mechanische Störung erfuhr dieser Schwellenwert keine Veränderung. Akustische Störung der Tiere bewirkte eine viel geringere Zunahme der R.Z. als mechanische Störung

V. Literatur

1. Pulewka, P. und Grevener, H.
Arch. exp. Path. + Pharmakologie 177, 74-84 (1934)

2. Pulewka, P.
Bull. Fac. Med. Istanbul XII Nr. 3, 275-286 (1949)

3. Pulewka, P. und Bühler, M.
Arch. exp. Path. + Pharmakologie 236, 263 (1959) Tagungsbericht

4. Pulewka, P., Bühler, M. und Klumpp, B.
Arzneimittelforschung (Drug.Res.) 10, 953-955 (1960)

5. Pfleghar, F., Dissertation Tübingen 1955

Herrn Professor Dr. Pulewka
danke ich für die Überlassung des Themas
und die Anleitung bei den Versuchen.

Herrn Dr. Bühler danke ich für die Beratung
bei der Ausführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 18. September 1938 wurde ich, Michael Euchenhofer, als Sohn des Dr. Christian Euchenhofer und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Spindler, in Stuttgart geboren.

Am Wohnsitz meiner Eltern, in Nürtingen, besuchte ich von 1944 bis 1957 die Grundschule und das Gymnasium.

Das Studium der Medizin begann ich in Tübingen, wo ich 1959 das Physikum ablegte. Nach dem Physikum studierte ich an der Universität Innsbruck, kehrte dann wieder nach Tübingen zurück und legte dort im Sommer 1963 mein Staatsexamen ab.

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen